Clinica Medica Propedeutica della R. Università di Torino (Prof. C. FORLANINI)

Im 58

SULL'AZIONE FISIO-PATOLOGICA

DEL

SIERO ANTIDIFTERICO

CONTRIBUTO CLINICO E SPERIMENTALE

DEL DOTTOR

EDMONDO ORLANDI

ASSISTENTE

TORINO
TIPOGRAFIA ROUX FRASSATI E C.°
1897.

Clinica Medica Propedeutica della R. Università di Torino (Prof. C. FORLANINI)

SULL'AZIONE FISIO-PATOLOGICA

DEL

SIERO ANTIDIFTERICO

CONTRIBUTO CLINICO E SPERIMENTALE

DEL DOTTOR

EDMONDO ORLANDI

ASSISTENTE

TORINO
TIPOGRAFIA ROUX FRASSATI E C°
1897.

Allorchè la sieroterapia dalle mani degli esperimentatori passò in quelle del clinico, nell'applicazione pratica una infinità di fatti insospettati destarono non poca inquietudine e suscitarono la non lieve preoccupazione, se la cura, pur salvando dalla infezione, non potesse per sè compromettere l'ammalato per conseguenze indipendenti dal processo infettivo in corso.

Numerosi sono i contributi portati a questo studio, specialmente riguardo al siero antidifterico, ma si è ben lungi ancora d'avere una spiegazione attendibile di quanto si possa imputare alle proprietà curative speciali del siero.

Dipenderà forse dalla natura dell'argomento che facilmente trascina a velare un apprezzamento imparziale dei dati che si rilevano, se la questione, dopo parecchi anni di applicazione della sieroterapia, è ancora insoluta; ma il fatto sta, che oggi, come dal lato scientifico si attende ancora la spiegazione del meccanismo col quale agiscono i sieri terapeutici, dal lato pratico non è ancora ben deciso se questo metodo di cura sia realmente incolpabile di inconvenienti, e quale sia la genesi e la portata di tali inconvenienti.

Dietro consiglio del prof. Forlanini, mi sono occupato anch'io di quest'ultimo quesito di indole puramente pratico e di speciale interesse clinico, e qui riferisco i risultati del mio studio, in parte basati su osservazioni cliniche, in parte su osservazioni sperimentali.

*
* *

Assopito l'entusiasmo suscitato dai primi risultati di cura sieroterapica, non meno che dalle speranze che su di questa si fondavano, andò man mano rivelandosi nell'esercizio pratico un cumulo di disturbi il cui vero significato è molto dubbio.

Oltre ad accidentalità locali, ascessi e tumefazioni nel punto delle iniezioni, e che è lecito supporre un avverarsi solo quando la conservazione del siero, o l'atto dell'iniezione, non offre tutte le garanzie di una accurata asepsi, si annoverano numerosi disturbi d'indole generale, e fra i più frequenti, elevazioni di temperatura, eruzioni cutanee, artropatie, vomiti, diarree dissenteriformi e sanguinolenti, adenopatie, epistassi, emorragie cutanee, albuminurie, ingrossamenti di milza, disturbi della funzione cardiaca e renale, alterazioni del sangue. Essendo però tutti questi fatti il frutto di osservazioni su individui ammalati e dell'esito della cui malattia non si poteva avere un concetto neppure approssimativo, non era possibile decidere in modo sicuro quali fossero dovuti all'infezione in corso, quali all'azione immediata del siero, quali ad un perturbamento esercitato dall'intervento terapeutico sul decorso dell'infezione.

Per risolvere questi quesiti, sarebbe stato necessario determinare prima l'azione fisiologica del siero terapeutico tanto negli animali quanto nell'uomo in condizioni perfettamente fisiologiche. In secondo luogo, ripetere le stesse osservazioni in animali e uomini le cui funzioni organiche fossero state deteriorate da malattie pregresse, od in corso di affezioni diverse da quelle contro cui si dirige l'azione del siero; e di tutti questi studi farne un confronto con l'azione del siero normale.

Col primo ordine di ricerche, si sarebbero potuto stabilire gli eventuali effetti dannosi che un siero terapeutico può produrre di per sè in condizioni di perfetta integrità funzionale ed anatomica dell'organismo; e col secondo ordine, si sarebbe potuto precisare fino ad un certo punto, se un organismo, minorato nella sua resistenza da malattie pregresse od in corso, presentasse una morbilità speciale di fronte ai sieri terapeutici.

Vari esperimentatori si accinsero già a queste ricerche, e fra i principali abbiamo il Kalden (1), che diresse le sue esperienze a definire quale fosse l'azione del siero antidifterico sugli animali; Arloing e Roger (2), che fecero sugli animali ricerche comparative fra siero antidifterico e siero normale.

L'azione del siero antidifterico sull'uomo sano venne studiata da Karlinski (3), da Cantù e Monti (4).

---

(1) Kalden, *Centralb. für Alleg. Path.*, nn. 3-4, 1895.
(2) Arloing e Roger, *Lyon Médical*, n. 14, 1897.
(3) Karlinski, *Wiener med. Wochen.*, n. 8, 1895.
(4) Cantù e Monti, *Boll. della Società med. chir. di Pavia*, n. 4, 1896.

Già prima di questi autori, il Mya (1) aveva pubblicato ricerche analoghe seguite su individui ammalati.

Abbiamo Johannesen (2) che ripetè su uomini tubercolosi esperienze di confronto fra l'azione di questo siero curativo ed il siero normale di cavallo.

Zagari e Calabrese (3) studiarono l'azione del siero antidifterico sugli animali e sull'uomo, con prove di confronto in condizioni fisiologiche ed in varie forme di processi morbosi, tentando anche un confronto coll'azione di un siero normale.

G. Poix (4) ripetè ricerche analoghe confermando quasi completamente i loro risultati.

Il Kalden ha voluto occuparsi di trovare sperimentalmente una spiegazione dei disturbi osservati riguardo ai reni ed al cuore nelle cure dei difterici. Uccidendo numerose cavie e conigli con forti dosi di siero antidifterico, cercava di poter constatare se si provocassero lesioni renali o del miocardio. Benchè non abbia mai avuto occasione di poter dimostrare qualche cosa di consimile, non esclude però, che per azione del siero antidifterico si possa rendere manifesta una nefrite latente nel processo infettivo in corso.

Arloing ha fatto pure sugli animali uno studio di confronto fra siero antidifterico e siero normale di cavallo. Iniettandone in diverse proporzioni nelle vene a cani ed a conigli, ha trovato che il siero normale agisce nello stesso modo del siero antidifterico provocando alterazioni termiche e disordini cardiopolmonari. Con forti dosi di siero questi disturbi possono raggiungere un grado tale da uccidere l'animale.

Roger non approva il sistema di studiare comparativamente l'azione di questi sieri spingendo l'iniezione ad una dose mortale. Egli ha ripetuto esperienze sul cane con dosi ipotossiche, ed ha ottenuto: Abbassamento della temperatura da 5-6 decimi durante l'iniezione, successivamente un aumento di 1°-2° al di sopra del normale. La febbre durerebbe 5-6 ore.

Portando la dose a 4-5 cmc. per kgr. dell'animale e seguendo sempre il metodo delle iniezioni endovenose, potè provocare gravi disturbi cardio-

---

(1) Mya, « Sugli inconvenienti della sieroterapia antidifterica, » *Lo Sperimentale*, n. 6, febbraio 1895.

(2) Johannesen, *Deut. med. Woch.*, 19 dicembre 1894.

(3) Zagari e Calabrese, « Ricerche cliniche e sperimentali sulla tossina ed antitossina difterica », *Riforma Medica*, nn. 47-48, 1895.

(4) G. Poix, « Récherches critiq. et exsperim. sur le serum antidiftérique ». Thes de Paris, 1896.

vascolari; la respirazione diviene intercisa, il polso da 160 si riduce a 50 al minuto.

Karlinski studiò su sè stesso il ricambio sotto l'azione del siero antidifterico; constatò aumento d'eliminazione di urea, acido urico e creatinina, nessuna traccia di albumina, nessun altro fatto degno di special rilievo.

Cantù e Monti hanno studiato le alterazioni che possono avvenire in seguito ad iniezioni di siero antidifterico su 20 individui sani, il ricambio materiale su 9 individui pure sani.

Le loro conclusioni, che desumo da una comunicazione fatta il 10 luglio 1896 (vedi *Gazzetta degli Ospedali*, n. 92) alla Società medica di Pavia (non avendo potuto ancora procurarmi il lavoro completo), sono le seguenti:

1° Il siero non altera lo stato generale;

2° Agisce sulla temperatura determinando un aumento da 0,5 a 1°, non mai superiore;

3° Determina un'apparente diminuzione dei globuli rossi e dell'emoglobina nella più parte dei casi in rapporto con una diluizione del sangue;

4° Una diminuzione della pressione arteriosa con dosi appena discrete di siero;

5° Un costante aumento di globuli bianchi dovuto ad un'irritazione delle ghiandole linfatiche;

6° Aumento dell'alcalinità del sangue;

7° Nessuna azione nociva sui reni;

8° Diminuzione della diuresi e lieve albuminuria dipendente dalla diminuita pressione arteriosa;

9° Aumento della solubilità od assorbibilità di alcuni principii tossici contenuti nel tubo enterico; fatto che, secondo gli autori, sta in rapporto con l'aumentata alcalinità del contenuto enterico consecutiva all'iniezione del siero, dai cui principii alcalini verrebbero a dipendere tutti i disturbi menzionati.

Questo contributo così numeroso di conclusioni, auguriamoci che possa venire presto dagli autori corredato da fatti ed osservazioni ben persuasive.

Il prof. Mya, studiando l'azione del siero su bambini non difterici, convalescenti o affetti da forme morbose lievi ed in via di miglioramento, iniettò perfino la dose di 53 cmc. di siero antidifterico senza rilevare alterazioni riguardanti l'apparato circolatorio.

In un caso, contemporaneamente ad una lieve eruzione scarlattiniforme, avrebbe osservato un aumento della temperatura.

Trovò frequente aumento nell'eliminazione dell'urea e nella quantità di orine.

Notò, come fatto costante, un aumento di globuli bianchi ed una diminuzione di globuli rossi per un tempo variabile da 24 a 48 ore. Questa alterazione del sangue non venne mai accompagnata da alcuna modificazione dei costituenti cromatici dell'urina, per il che, contrariamente all'opinione di Zagari e Calabrese, l'autore tende a negare un'azione emolitica al siero antidifterico, e riferisce la passeggera diminuzione di globuli rossi, ad una diluizione del sangue per aumentato afflusso di linfa provocato da proprietà linfagoghe del siero stesso.

Johannesen fece uno studio comparativo fra il siero antidifterico ed il siero normale di cavallo, iniettandolo in individui per la maggior parte tubercolotici. Col siero normale avrebbe osservato presso a poco gli stessi disturbi che col siero antidifterico. In 12 individui su 22 iniettati con siero normale, provocò eruzioni cutanee; in un caso edemi e dolori articolari.

Zagari e Calabrese hanno studiato l'azione di vari sieri di diversa provenienza, siero di Roux, di Behring, ed un siero da loro preparato ricercandone quali effetti potessero produrre nell'animale, sull'uomo sano ed in condizioni patologiche.

Nei conigli, iniettando per due giorni una dose di 1 cmc. per ogni kgr. di peso, hanno notato un abbassamento di temperatura da 0,5° a 1,7°.

L'insieme delle loro ricerche cliniche risulta da osservazioni fatte su 7 individui. Erano dirette a decidere se il siero antidifterico fosse veramente una sostanza nociva per l'epitelio renale, su 4 individui in condizioni di rene fisiologico; su altri soggetti ad indagare quali modificazioni si determinano nel sangue, nella termogenesi, nella circolazione, ecc. Da ultimo hanno fatto una prova di controllo con siero di sangue di animale sano.

I risultati a cui avrebbero condotto le loro ricerche, oltre alle manifestazioni cutanee, sono:

Che il siero ha una chiara influenza sul decorso della temperatura, determinando, il più delle volte una elevazione di essa.

In un caso, però, ebbero un abbassamento della temperatura, ed essi lo attribuiscono all'azione dell'acido fenico contenuto nel siero adoperato in quel caso.

Parallelamente alle oscillazioni della temperatura hanno notato delle modificazioni nei caratteri sfigmici del polso, il quale diverrebbe più forte, più pieno e frequente.

In un soggetto ammalato di nefrite hanno osservato, oltre ad una

accentuazione dei fenomeni riscontrati negli altri individui, aritmie nel polso ed un indebolimento del cuore.

Pressochè in tutti i casi poi, ebbero alterazioni della crasi sanguigna con diminuzione temporanea di globuli rossi e dell'emoglobina.

Nessuna influenza sulla funzione renale.

A questi esperimenti fatti con siero antidifterico, gli autori fanno seguire un'osservazione con siero di animale sano; ma come prova di confronto dell'azione di un siero normale con un siero curativo, è senza valore.

Basta dire che per tale esperimento si servirono d'un siero di cane.

Ora quanto da essa ne hanno dedotto, varrà come confronto fra siero normale di cane e siero antidifterico proveniente dal cavallo, ma non porta alcun contributo relativamente alle proprietà del siero antidifterico di fronte al siero normale, non essendo di natura omogenea.

In appoggio alle osservazioni accennate che tendevano a dimostrare una certa analogia fra l'azione fisiologica del siero antidifterico e quella del siero normale, stanno le ricerche di Sevestre, di Béclère Chambon e Menard.

M. Sevestre (*Soc. des Hôp.*, 29 marzo 1895) riferiva di aver osservato in 4 ammalati di angina senza bacilli di Löffler, ai quali aveva inoculato siero di cavallo non immunizzato, gli stessi accidenti che nei difterici trattati con siero specifico.

Nel campo sperimentale poi, Béclère Chambon e Menard (1) hanno dimostrato che iniettando sotto alla cute di giovenche grandi quantità di siero di cavallo normale, si possono provocare elevazioni termiche, eruzioni cutanee, artropatie; disturbi affatto simili a quelli che conseguono nell'uomo all'iniezione ipodermica di sieri curativi.

Riassumendo, risulta da tutte queste esperienze ed osservazioni fatte sia sugli animali che sull'uomo, la tendenza ad ammettere una certa analogia fra l'azione del siero antidifterico ed il siero normale di cavallo.

I fatti principali rilevati nel campo clinico poi si possono raggruppare brevemente:

I. — In fenomeni di indole generale: eruzioni cutanee, artropatie, elevazioni termiche, ecc., generalmente ammessi come conseguenza delle iniezioni di siero in genere.

II. — Fatti riferibili all'azione del siero antidifterico, che riguardano

---

(1) Béclère Chambon e Menard, Congresso francese di Medicina interna, 6-10 agosto 1896.

i disordini cardiovascolari e che sono di capitale importanza nei processi infettivi.

Come abbiam visto infatti, il Zagari e Calabrese parlano di una elevazione della curva sfigmica, di polso pieno e forte, in alcuni casi poi di aritmie.

Il Cantù ed il Monti, spingendo le iniezioni anche solo a dosi discrete, avrebbero trovato costante una diminuzione della pressione arteriosa.

III. — Alterazioni del sangue sulla cui interpretazione havvi grande diversità di vedute.

A questo proposito, sembrami non sufficientemente comprovata l'ipotesi del Mya che si tratti di una diminuzione apparente di globuli rossi riferibile ad una diluzione del sangue per proprietà linfagoghe del siero, ed ancor più arrischiata l'interpretazione data dal Cantù e Monti a questo fatto, in opposizione a quanto sostengono Zagari e Calabrese.

Sonvi poi ancora osservazioni relative al ricambio, ma riesce impossibile poterle raggruppare perchè eseguite anch'esse in condizioni troppo disparate e non con tutto quel rigore che si esige in tal genere di ricerche.

Tutte queste osservazioni sono slegate, ed io credo, che la differente origine del siero, le proprietà speciali dell'animale da cui proveniva, il diverso grado d'immunizzazione di questi animali, le differenze individuali nella reazione che opponevano i soggetti sottoposti all'esperimento, siano tutti dati che possono avere certo influito per condurre nelle questioni esposte a risultati non contraddittori, ma molto incerti.

Riguardo poi alla tendenza che si ha nell'ammettere un'analogia fra l'azione di un siero curativo e di un siero normale, la questione è ancora più indecisa ed ardua.

Il solo fatto di non essere i due sieri in confronto stati sottoposti allo stesso trattamento a scopo conservativo, potrebbe, come risulta dalle mie esperienze, esser stata una causa di errore; e gli autori, che hanno fin qui eseguite ricerche con tale indirizzo, non dànno le migliori garanzie di aver ovviato tale pericolo.

Béclère Chambon e Menard hanno dimostrato che riscaldando il siero normale di cavallo per un'ora, od anche solo per tre quarti d'ora ad una temperatura di 58°, non si provocavano più gli inconvenienti che si avveravano con siero non riscaldato.

Da molti, oggi si conserva il siero antidifterico sterilizzandolo frazionatamente per parecchi giorni e per parecchie ore al giorno ad una temperatura fra 50°-55°.

Ciò non ostante si hanno sempre a notare inconvenienti.

Considerando questo fatto, si deve necessariamente venire a mettere in dubbio i risultati ottenuti, se non si è tenuto calcolo di quanto potesse influire per gli esperimenti oltre all'origine differente, il modo di preparazione dei sieri studiati comparativamente, e da ciò ne scaturisce la necessità di stabilire il modo di comportarsi dei due sieri, relativamente alla tossicità loro, quando siano sottoposti ad uguale azione del calore.

Sugli esperimenti menzionati adunque, non si possono stabilire punti di contatto fra l'azione dei sieri curativi col siero normale, e non si può ancora decidere in modo assoluto, nè nel campo sperimentale, nè nel campo clinico, se esista fra essi una reale differenza di azione tossica. A tale scopo, bisogna cercare di eliminare quelle proprietà che i sieri normali offrono in comune coi sieri curativi, ed io credo che solo con tale indirizzo si possa venire a conclusioni un poco più solide ed attendibili di quelle che ora possediamo.

*
* *

La pratica clinica, oltre ai fatti finora di non grande valore pronostico, di variazioni termiche e di alterazioni cutanee ed articolari, ci presenta a considerare due ordini di fenomeni di alta importanza: da un lato le alterazioni della funzione del cuore e dei vasi sanguigni; dall'altro i cambiamenti nella crasi del sangue. Sono questi che possono far variare grandemente il giudizio sul valore di un mezzo terapeutico. Volendo studiare la questione essenzialmente dal lato clinico, l'osservazione doveva essere diretta su diversi punti.

Le condizioni sperimentali non si presentano certamente facili: nell'uomo sano è presumibile che occorrano, per produrre gli stessi fenomeni patologici, dosi di siero terapeutico assai maggiori che non nell'ammalato; d'altra parte resta sempre a domandarsi se ci sia lecito di giungere alla produzione franca di questi fenomeni morbosi, nella incertezza grande della completa regressibilità dei fatti anatomici che sono loro base; ancora maggiore riserbo e cautela sarebbe occorso in individui ammalati; negli animali poi i risultati dell'esperimento non potevano avere un valore decisivo, essendo oggidì nozione troppo comune che nelle diverse classi di animali, non tutti gli organi reagiscono ugualmente ad un dato tossico: in modo che, il trasportarne completamente i risultati ottenuti alla pratica clinica dell'uomo, può non essere prudente.

Volendo tuttavia studiare la questione da questo punto di vista, ho fatto due serie di esperimenti. Nella prima ho cercato di mettere in rilievo se nell'uomo sano si producessero realmente dei fenomeni mor

bosi sul circolo o sul sangue per effetto delle iniezioni di siero terapeutico.

In questo studio, perchè i fatti osservati potessero essere riferiti direttamente al siero terapeutico, era necessario un controllo esatto del paziente prima di praticare le iniezioni, e dopo iniezioni di un siero normale, sottoposto alle stesse influenze a cui si suole sottoporre il siero terapeutico.

L'esame delle condizioni circolatorie dovevano avere di mira il funzionamento del cuore e dei vasi; ma lo studio clinico di queste funzioni, per quanto avanzato, lascia tuttavia ancora molte incertezze. Noi possiamo giudicarne: 1° dall'esame semeiotico diretto del cuore; 2° dallo studio dei vasi quale si può avere, sovratutto dall'esame del polso.

Dall'esame fisico del cuore, non si poteva attendere gran cosa. All'infuori delle alterazioni di ritmo, che sarebbero state meglio valutate nell'esame del sistema arterioso, noi non potevamo attenderci che dilatazioni di aree cardiache plessiche, o cambiamenti nei toni, od al massimo, comparsa di rumori da insufficienze relative. Evidentemente però, per ottenere dei dati rilevabili con sicurezza in quest'esame, si sarebbe dovuto spingere l'intossicamento al di là di quanto è lecito; e mi è duopo dichiarare fin d'ora, che non spinsi mai lo sperimento a questo punto.

L'esame del polso poteva essere valutato sia direttamente colla palpazione — metodo assai esatto in molti casi, ma disgraziatamente non controllabile — sia coi mezzi di esplorazione meccanica che la semeiotica ci offre al giorno d'oggi. Questi mezzi si possono riassumere nella misura della pressione sanguigna arteriosa e nella determinazione delle variazioni di contenuto sanguigno in un dato arto; la pressione sanguigna poteva valutarsi sia sotto forma della pressione totale arteriosa, quale si valuta collo sfigmomanometro, sia come variazioni di pressione nelle singole pulsazioni, quale viene scritta dagli sfigmografi; le variazioni in contenuto sanguigno avrebbero richiesto l'uso del pletismografo. In ricerche di lunga durata, a sedute consecutive, da paragonarsi fra di loro, il pletismografo avrebbe offerto risultati così complessi da sconsigliarne l'applicazione; il dato sfigmografico avrebbe potuto avere qualche valore quando gli strumenti potessero avere un'applicazione sempre identica per posizione o per pressione sopra l'arteria; disgraziatamente questo sfigmografo ideale manca, e le ricerche fisiologiche recenti dimostrano come si possa far variare troppo il tipo del tracciato cambiando la pressione della molla perchè potessi fare qualche assegnamento su questo mezzo di ricerca.

Mi sono limitato quindi — controllando frequentemente l'esame fisico

del cuore — coi mezzi comuni della semeiotica, — a dedurre i giudizi sullo stato della funzione cardiovascolare dalla palpazione del polso che me ne dava la frequenza, il ritmo e la grossezza, e dalla sfigmomanometria, che mi forniva nella pressione sanguigna la risultante della potenzialità cardiaca e della reazione vasale.

L'esame della crasi sanguigna e delle ragioni per cui poteva mutare necessitavano ricerche più complesse; quando si fosse dovuto ricercare tutte le modificazioni possibili, sarebbe stato necessario, dopo l'esame microscopico a fresco e nei preparati fissati, e la numerazione dei globuli, stabilire le condizioni del plasma; però, come si sa, tutta questa dottrina è oggidì in via di evoluzione rapida, ed anche gli ultimi trattati di ematologia e le ultime ricerche, lasciano incerte persino le medie fisiologiche nonchè le cause delle variazioni; clinicamente invece, un fatto era assai importante: vedere cioè, se il siero fosse capace di provocare dei fatti anemici; e la questione era tanto più importante, in vista del dissenso che abbiamo detto esistere nella spiegazione della diminuzione di globuli rossi, constatata già concordemente dagli autori.

A risolvere il problema, in primo luogo ho dovuto constatare questa diminuzione, ciò che ho fatto determinando l'emoglobina col Fleischl e il numero dei globuli rossi col Thoma-Zeiss. Constatato a questo modo che il sangue prendeva i caratteri anemici, ho voluto giudicare se ciò dipendesse da un impoverimento reale d'emoglobina e di globuli rossi da parte dell'organismo, o se non si trattasse di una diluzione. A questo scopo, oltre all'esame delle variazioni termiche che, come si sa, sono accompagnate da cambiamenti nel bilancio dell'acqua, ed a quello già citato dell'esame della pressione sanguigna che si accompagnerebbero a variazione nel numero dei globuli per variazioni idrauliche anche nei grandi collettori linfatici, ho voluto constatare se esistessero delle condizioni che potessero spiegare la produzione di un'anemia, sia da mancanza di pabulum normale, sia da emolisi aumentata; e questo ho fatto coll'esame del bilancio degli azotati da una parte, dei cloruri dall'altra.

Nella seconda serie di esperimenti ho provato l'effetto del siero sugli animali. In questi ho lasciato subito da parte le ricerche ematologiche, in vista anche della labilità della crasi sanguigna dei nostri piccoli animali da laboratorio; mi sono fermato invece sul fatto di maggiore importanza delle reazioni cardiache al siero; a questo scopo, ho cercato direttamente se questo fosse in grado di esercitare un'azione tossica sul miocardio, esperimentando sui cuori di rana e di tartaruga, per le ragioni che già esposi in altro mio lavoro.

*
* *

Nella prima serie di ricerche ho esperimentato su due soggetti; di questi riferisco dettagliatamente la storia, per fornire in questioni così complesse tutti i dati di giudizio possibili.

Osservazione I.

D. M., d'anni 15, da Lucento; entrato in Clinica il 5 giugno 1897.

Gli avi paterni e gli avi materni sono morti in tarda età per malattie acute che l'ammalato non sa precisare.

Padre, sano, robusto, ha 55 anni; la sua professione fu sempre quella del contadino in Lucento.

Durante l'inverno del 1894 fu colto da una malattia febbrile che durò pressochè 3 mesi. Da quanto riferisce il nostro paziente è difficile stabilire la natura di tale malattia. Oltre alla febbre insistente, ebbe delirio e convulsioni; venne curato con applicazioni di mignatte alle apofisi mastoidee ed all'ano, e con clisteri medicati.

Beve volentieri vino e s'ubbriaca di quando in quando; non fu mai sifilitico.

La madre, pure contadina in Lucento, ha 55 anni, alquanto anemica. Fu mestruata a 18 anni, si maritò a 23 anni. Da ragazza non sofferse alcuna malattia grave. Maritatasi, in seguito ad un aborto, venne colta da un'infiammazione degli annessi uterini. All'età di 30 anni ammalò di pneumonite. D'allora in poi godette sempre buona salute. È un soggetto neurastenico. Ebbe un aborto ed 11 parti; 3 figli morirono nei primi mesi di vita per malattie infettive acute; 4 maschi e 4 femmine sono viventi e sani.

Il paziente è il penultimo genito. Nacque in Lucento dove frequentò la scuola fino ad 11 anni di età, poscia si occupò di lavori campestri. Lo sviluppo fu regolare. Sofferse per due volte la rosalia, all'età di 4 e di 6 anni; a 10-11 anni, in seguito ad una contusione al piede sinistro, ebbe tumefazione della parte lesa, dolore a tutto l'arto, adenite inguinale, ed, a quanto pare, anche un po' di febbre. A 13 anni venne colto da vivi dolori all'orecchio destro con diminuzione della facoltà uditiva. Non ebbe scolo di pus. Guarì in 15-20 giorni con semplici lavature, ma residuò una diminuzione della facoltà uditiva che si accentua ancora nelle stagioni fredde, allora spesso si associa anche a ronzio ed a qualche dolore.

Nello stesso anno sofferse dolori di natura nevralgica all'arto inferiore sinistro, fu costretto a letto per 10 o 12 giorni e per 20 o 25 giorni dovette camminare con bastone. Guarì senza cura alcuna.

Tre mesi prima del suo ingresso in Clinica fu colto da malattia febbrile, a quanto pare, di natura malarica. Tutte le sere ad ora fissa veniva assalito da forti brividi e successivamente da un periodo di calore seguito da sudori profusi; dissipati questi disturbi giornalieri, che duravano 3-4 ore, si trovava in condizioni normali. In coincidenza di questi accessi febbrili gli si manifestò una temefazione del ginocchio sinistro accompagnata da dolore. I movimenti attivi del ginocchio erano aboliti, dolorosi i movimenti passivi.

La febbre si ripetè giornalmente per quasi un mese; negli ultimi giorni era

accompagnata da leggero indolenzimento alla regione splenica; guarì con somministrazione di chinino.

Non erano appena cessati questi disturbi che cominciò ad accusare dolori all'epigastrio e frequenti conati di vomito. D'allora in poi, per più giorni, ebbe ripetute ematemesi. La quantità di sangue vomitata però fu sempre scarsa (circa un cucchiaio di sangue, raramente coagulato) ed andò sempre riducendosi finchè in breve cessò. Due volte notò presenza di sangue in quantità piuttosto rilevante nelle feci.

Non fece nessuna cura. Guarì spontaneamente, ma residuarono, persistendo ancora per qualche tempo, dolori all'epigastrio con senso di stringimento dopo i pasti, disappetenza, difficoltà di digestione.

Nel tempo che rimase in Clinica non ebbe più nessun dolore, non si rinnovò più nè ematemesi, nè melena. Sofferse qualche volta lieve cefalea e qualche piccolo disturbo intestinale riferibile più che ad altro al cambiamento della dieta molto migliore di quella che poteva procurarsi a casa sua.

Stato presente. — Costituzione buona, sviluppo scheletrico regolare, nutrizione discreta, pelle piuttosto sottile, pallida, elastica, di temp normale; mucose pure piuttosto pallide. Pannicolo adiposo abbondante; musculatura ben sviluppata. Giacitura indifferente.

Capo: ben conformato, aspetto intelligente, scarso sviluppo di capelli. Nulla di speciale al viso. Cute e mucose visibili pallide. Organi della vista normali. Notevole diminuzione della facoltà uditiva dal lato destro. Coane nasali libere; nulla di speciale nella cavità orale. Dentatura sana, regolare; nulla nella retro bocca; esiste il riflesso faringeo.

Collo: nulla riguardo alla forma. Musculatura ben sviluppata. Poco marcate le fosse sopraclavicolari e quella del giugolo; nessun impulso anormale, nessun turgore venoso; non si palpano ghiandole. Apici di altezza normale, simmetrici; nulla di speciale alla percussione ed all'ascoltazione.

Torace: di forma regolare, colla metà sinistra leggermente più espansa della destra; masse muscolari ben sviluppate; poco marcate le fosse sottoclavicolari. Esiste una depressione mediana sul corpo dello sterno. Visibili gli spazi intercostali nella porzione inferiore della gabbia toracica; poco evidenti l'angolo del Luys, angolo epigastrico ottuso.

Respiro a tipo misto, simmetrico; escursioni toraciche ampie. R. = 24 al minuto nel riposo.

Si intravvede un lievissimo impulso cardiaco limitato per uno spazio di 3-4 centimetri al di sotto ed un po' all'interno del capezzolo della mammella sinistra nel 4° spazio intercostale, dove lo si palpa anche con maggior evidenza che altrove. Nessun fremito nè sull'area polmonare, nè sull'area cardiaca. A destra suono plessico normale dovunque.

L'area di ottusità relativa epatica comincia all'altezza del margine inferiore della 4ª costa; confini polmonari in posizione normale; mobilità attiva di 3 centimetri circa.

Non si rileva area di smorzatura riferibile ad un'area relativa cardiaca destra.

Dal lato sinistro, sull'area di proiezione polmonare, il suono di percussione è normale come in limiti normali sono i margini polmonari; mobilità attiva 3-4 cent.

L'area di ottusità relativa cardiaca comincia in alto, sul margine superiore della 3ª costola sulla parasternale, segna una linea obliqua, concava in basso che

raggiunge il 4° spazio intercostale sulla linea emiclaveare. Esiste un'area di ottusità assoluta cardiaca di ampiezza normale.

Nulla di notevole all'ascoltazione; sia a destra che a sinistra il rumore respiratorio è normale. Nessun fatto riferibile a processi patologici polmonari, nè in corso, nè pregressi.

I toni cardiaci sono netti, puri, di intensità normale. Forse il 2° leggermente accentuato sulla polmonare. Nessun rumore nè endo nè extracardiaco.

Posteriormente nulla degno di rilievo, nè all'ispezione, nè alla palpazione.

Gli apici polmonari sono di altezza normale, simmetrici.

Il reperto plessico dà un suono di percussione a destra leggermente più alto che a sinistra verso la base del torace.

I margini polmonari sono in limiti normali, liberi, dotati d'una discreta mobilità attiva, 3-4 centim. A destra forse un poco meno.

Il rumore respiratorio a destra verso la base è un poco più debole che a sinistra, ma ha tutti i caratteri di un respiro vescicolare normale.

L'area splenica è ingrandita. In alto arriva fino nel 7° spazio intercostale, in basso sorpassa di un dito trasverso l'arcata costale fra il prolungamento della emiclaveare e dell'ascellare media, dove si palpa la milza dura, liscia, mobile, negli atti della respirazione.

Nulla di speciale relativamente al fegato. Nulla all'addome, salvo una leggera distensione delle anse intestinali da ristagno di materie fecali. Indolente anche una forte palpazione.

Nulla ai genitali.

Scariche alvine scarse.

Orine in media 800 cmc. nelle 24 ore.

Appetito scarso; digestione alquanto difficile; qualche poco di nausea e leggero senso di molestia all'epigastrio ed alla regione colica dopo l'ingestione di cibi; disturbi che scompaiono generalmente dopo qualche mezz'ora.

Accettato in Clinica per curare questi lievi disturbi, appena guarito, potendosi ritenere individuo in condizioni fisiologiche normali, lo utilizzai per il mio studio.

Osservazione II.

C. A., d'anni 8, da Brusson (Aosta); entrato in Clinica il 6 dicembre 1896.

Il padre è morto da 3 anni per empiema; madre vivente e sana. Quattro fratelli sono pure viventi e sani.

Nel 1893 ebbe una pleurite destra con versamento abbondante. Guarì e non ebbe più alcun disturbo fino all'agosto 1896, quando venne colto da tosse insistente, secca. L'ammalato non sa precisare d'aver avuto febbre; non lamentò mai disturbi soggettivi di sorta, ma persistendo la tosse a lungo, venne ricoverato in questa Clinica a scopo di cura.

Stato presente. — Bambino piuttosto gracile. Costituzione scheletrica regolare, stato di nutrizione discreta; cute rosea, di temperatura normale, umida, sottile; vene superficiali molto evidenti su tutto il corpo. Mucose visibili, pallide; pannicolo adiposo non molto abbondante: musculatura esile.

Capo: di conformazione regolare. Nulla di notevole al cuoio capelluto. Piccola

cicatrice d'antica data all'angolo orbitale esterno di sinistra. Le pupille reagiscono bene alla luce ed all'accomodamento. Coane nasali libere. Organo dell'udito normale. Dentatura incompleta: carie avanzata di due grossi molari di destra, incisivi seghettati con lievi incisure in senso longitudinale. Lingua patinosa, umida. Spiccata ipertrofia della tonsilla destra. Esiste il riflesso faringeo. Intelligenza pronta.

Collo: Esile ed un poco lungo. Nessun turgore venoso; nessun impulso anormale. Le fossette sopraclavicolari e la fossetta del giugolo sono molto marcate. Non si palpano ghiandole. L'apice destro è leggermente più basso del sinistro. Il suono di percussione è anche più alto e più breve. Il rumore respiratorio più scarso che a sinistra dove si può ritenere normale. Nessun rantolo, nessun altro dato patologico.

Torace asimmetrico: Tutta la metà destra è depressa e più spiccatamente nella parte alta. Il corpo dello sterno è alquanto infossato, le articolazioni condro sternali della 3ª, 4ª e 5ª costola sono ingrossate, specialmente quelle di sinistra; poco evidente l'angolo del Luys.

La base del torace è molto allargata, l'angolo epigastrico ottuso.

Invitando l'ammalato a fare una inspirazione profonda, nell'espandersi della gabbia toracica si accentua l'asimmetria menzionata e tutta la metà destra si muove pochissimo in confronto della sinistra. L'impulso della punta del cuore si vede nel 4° spazio intercostale sulla mamillare. Non è aumentato nè di estensione, nè d'intensità. La palpazione del torace è indolente. Non si riesce a distinguere una differenza di fremito vocale ben netta fra le due metà.

L'urto della punta lo si palpa nel 4° spazio intercostale sulla mamillare. Nessun fremito sull'area cardiaca. Alla percussione si rileva a destra una smorzatura che arriva in basso fino sulla 4ª costa dove il suono di percussione si fa chiaro e si conserva tale fin sul margine superiore della 6ª costola sulla mamillare. Il margine polmonare è dotato di scarsissima mobilità attiva.

Esiste un'area di smorzatura a destra dello sterno che si spinge fin quasi sulla parasternale nel 4° spazio intercostale e riferibile ad un'area di smorzatura cardiaca relativa destra. Dal lato sinistro, nulla riguardo alla percussione sull'area di proiezione polmonare. Il margine polmonare si trova pressochè in limiti normali e dotato di discreta mobilità attiva.

L'area relativa cardiaca comincia sul margine inferiore della 2ª costola e si dirige obliquamente in basso toccando la mamillare sulla 4ª costola. Esiste un'area di ottusità assoluta cardiaca all'altezza del 4° spazio intercostale alquanto più estesa del normale, verso sinistra, arrivando quasi a 2 centim. all'indentro della mamillare.

All'ascoltazione dal lato sinistro si ha su tutto l'àmbito polmonare un respiro vescicolare un po' aspro; a destra rumore respiratorio debole e scarso specialmente in alto, accompagnato da qualche ronco e sibilo nella inspirazione.

Posteriormente: la metà destra è pure più piccola della sinistra. Si nota una lieve scoliosi sinistra delle prime vertebre dorsali, dalla 4ª alla 6ª, di modo che la colonna vertebrale descrive come un' S.

Nelle profonde inspirazioni vi ha rientramento degli ultimi spazi intercostali di destra.

Il fremito vocale tattile in basso è anche più debole che nella metà sinistra.

Gli apici polmonari sembrano simmetrici.

Il suono di percussione è smorzato su tutta l'area di proiezione polmonare destra. Mobilità attiva polmonare quasi nulla da questo lato.

A sinistra suono di percussione normale dappertutto. I dati dell'ascoltazione corrispondono a quelli rilevati anteriormente.

Respiro aspro a sinistra, debole a destra con espirazione prolungata; ronchi e sibili inspiratori sulla regione scapolare.

Addome indolente, trattabile.

Milza e fegato in limiti normali alla percussione. Anche con una inspirazione profonda non si riesce a palparli.

Alvo regolare.

Nulla di notevole ai genitali.

Quantità giornaliera di orine in media 600-800.

Poca tosse secca; dolori fugaci e non molto molesti sulla metà destra del torace.

Diagnosi. — Postumi di pleurite destra e catarro bronchiale.

Tenuto qualche tempo in Clinica, con una dieta abbondante, in seguito a poche manovre pneumatiche e ad inalazioni di trementina, migliorò di molto le condizioni del polmone destro, e si dissiparono anche quei pochi ronchi e sibili accennati.

Siccome male gli avrebbe conferito, durante la stagione fredda, l'aria del suo paese posto in alta montagna, venne trattenuto a lungo in Clinica benchè in buone condizioni di salute.

*
* *

Il primo di questi individui di cui riportai la storia, il D. M., ricoverato per qualche disturbo dell'apparato digerente, guarì in pochi giorni in seguito a somministrazione di disinfettanti intestinali ed all'applicazione di qualche clistere medicato.

La temperatura oscillò sempre fra 37°5-37°7; il polso fra 62 al mattino, 68-70 la sera; le orine fra 800-1000 nelle 24 ore; il loro esame microscopico e chimico diedero sempre risultato negativo.

Potendosi ritenere in condizioni perfettamente normali, col giorno 9 giugno cominciai su di esso le mie osservazioni.

Mi ero proposto di studiare:

I. — Come si comportasse la pressione sanguigna in seguito ad iniezioni di siero normale ed antidifterico valendomi dello sfigmomanometro Riva-Rocci;

II. — Come si comportasse il ricambio dei cloruri oltre a quella dell'azoto;

III. — Se alla diminuzione dei globuli rossi che il Mya ed altri hanno osservato fugace nelle prime 24 ore dopo l'iniezione di siero, non potesse aggiungersene un'altra più duratura;

IV. — Se realmente l'alterazione della crasi sanguigna fosse un fatto temporaneo e transitorio, dovuto a proprietà linfagoghe del siero come vuole il Mya, oppure se si provocassero anche alterazioni riferibili a proprietà emolitiche, come ritengono Zagari e Calabrese.

Il periodo delle mie osservazioni durò dal giorno 9 a tutto giugno.

In questo periodo veniva misurata la temperatura 4 volte ogni 24 ore: le osservazioni sulla pressione e sul polso venivano fatte alla mattina ed alla sera, ad ora fissa, procurando di mantener sempre l'ammalato nelle identiche condizioni.

Lo studio del ricambio cominciò dal giorno 11, e lo divisi in 3 periodi che ho potuto nettamente distinguere facendo ingerire, al principiare di ciascun periodo, una certa quantità di carbone vegetale (5 gr.).

Un periodo preparatorio decorse dal giorno 11 al giorno 14 per stabilire se in questo individuo il ricambio dei cloruri e dell'azoto fosse in equilibrio.

Un secondo periodo, dal giorno 14 al 17, nel quale lo assoggettai ad iniezioni di siero normale di cavallo (33 cmc.) preparato come il siero antidifterico (sterilizzandolo per parecchi giorni a 50°-55°). Ciò per vedere se fosse capace di apportare qualche modificazione sulla pressione e sul ricambio, iniettandone una dose superiore a quella terapeutica di un buon siero antidifterico.

Un terzo periodo, dal giorno 17 al 20, servì per lo studio dell'azione fisiologica del siero antidifterico iniettato a dose piuttosto elevata.

Ultimato questo periodo dello studio del ricambio, seguii ancora per qualche giorno lo studio del ricambio e per lungo tempo l'osservazione dell'ammalato, riguardo alla temperatura pressione, polso e disturbi generali.

Riguardo all'azione del siero sull'apparato circolatorio, per quel che concerne l'esame del cuore, da quanto mi consta, non vennero mai rilevate modificazioni nell'area cardiaca, e su questo punto mi trovo anch'io perfettamente d'accordo. L'esame del polso ha fornito invece dati di grande interesse.

Il Zagari e Calabrese affermano che il siero antidifterico può modificare i caratteri sfigmici del polso che si fa più forte e pieno. Il prof. Mya, nelle sue osservazioni, esclude che il siero antidifterico possa avere una influenza sull'apparato circolatorio. Il Cantù ed il Monti hanno fatto ricerche sulla pressione collo sfigmomanometro di Basch, ed hanno trovato che se la quantità del siero era scarsa,

non si aveva nessuna modificazione; quando invece la dose era discreta, notarono una diminuzione della pressione che si avvertiva dopo 2 ore dall'iniezione, aveva il suo massimo dopo 5-6 ore, e si poteva rilevare per un periodo di 24 ore.

Ora che mi si offriva l'opportunità di poter disporre di uno strumento più sensibile e pratico, lo sfigmomanometro del Riva-Rocci, ho creduto bene di ripetere queste osservazioni sulla pressione sanguigna, stimandolo uno degli indici più preziosi dell'attività funzionale cardiaca.

A tale scopo, come accennai, seguii per un certo tempo prima, durante e dopo le iniezioni di siero antidifterico, l'andamento della pressione in questo individuo. Ebbi cura di fare l'osservazione sempre alla stessa ora e ad ugual distanza dai pasti. Trattandosi di un ragazzo tranquillo che conduceva vita quieta in clinica, assoggettato ad una dieta fissa costante, messo sempre nelle stesse condizioni nel momento dell'osservazione, lontano da emozioni, mi pareva di soddisfare, in questo genere di ricerca, a tutte quelle esigenze che possono far escludere cause occasionali di errore.

Come risulta dallo specchietto riassuntivo a pag. 884, la pressione normale di questo ragazzo, applicando lo sfigmomanometro alla radiale, era oscillante fra 108-116 da giorno a giorno, il polso fra 62-72.

Dal giorno 14 al 17 venne assoggettato ad iniezioni di siero normale di cavallo; il giorno 14 ne iniettai 15 cmc., il giorno 15 altri 18 cmc.

In seguito alla prima iniezione si ebbe per qualche momento un'elevazione di 5-6 mm. di mercurio che durò 2-3 ore; in questo frattempo la pressione da 114-116 si elevò ad un *maximum* di 120 mm.

In seguito alla seconda iniezione, l'elevazione fu ancor minore e non superò di 3 mm. la media normale. Concludendo, si è verificato una leggiera e fugace elevazione quale si può provocare con l'iniezione di qualunque sostanza inerte, pel solo fatto del dolore che si produce coll'atto operativo.

Lasciai trascorrere un giorno di riposo nel quale la pressione fu di 112-118. Col giorno 17 cominciai le iniezioni di siero antidifterico, ed in 4 volte, in 4 giorni, 17-18-19-21, ne iniettai 105 cmc.

In rapporto alla prima e seconda iniezione di siero antidifterico, non ho notato che una lieve elevazione passeggiera come per l'iniezione di siero normale e riferibile al dolore della puntura; in rapporto della terza e quarta iniezione, aumentando la quantità del siero, trascorso il periodo dell'elevazione accennata nelle altre iniezioni, e, come dissi, riferibile al dolore, osservai per 4-8-10 ore dopo l'iniezione un lieve abbassamento, a questo fatto, però, non posso attribuire alcun valore. Ciò dico, perchè il *minimum* della pressione, in seguito all'iniezione, non ha mai varcato

il *minimum* delle oscillazioni giornaliere presentate da questo individuo prima dell'esperienza in corso, quando era lasciato tranquillo, nelle stesse condizioni, senza alcun trattamento speciale (non si è mai portata al di sotto di 108).

L'azione quindi del siero antidifterico non avrebbe modificato in modo apprezzabile la pressione nel senso d'aver influito a provocare una elevazione od un reale abbassamento, nè costante, nè temporaneo. Mercè la sensibilità e la precisione dell'istrumento ho potuto rilevare però un altro fatto degno di nota.

Nel periodo di osservazione sfigmomanometrica che dura da 20-30 minuti in media, si notano anche negli individui più tranquilli, in condizioni normali, piccole oscillazioni nella pressione. In questo ragazzo, nelle condizioni normali, come pure in seguito alle iniezioni di siero antidifterico, tali oscillazioni variavano da 2-3-4 mm. al più.

In seguito alle iniezioni di siero antidifterico invece, la pressione benchè in limiti normali, divenne molto variabile, instabile, con oscillazioni superiori anche a 6-8 mm., frequenti, rapide, bizzarre, se è lecita l'espressione, di fronte alle osservazioni fatte in periodi normali. Questo fatto lo osservai sempre sotto l'azione del siero antidifterico e specialmente accentuato in seguito alla 3ª e 4ª iniezione di tale siero, quando si manifestarono oltre l'aritmia del polso frequenti iposistolie ed asistolie, mentre in tutto il restante periodo di osservazione si mantenne sempre regolare.

Questo modo di comportarsi della pressione sanguigna depone per un fatto d'intossicamento provocato in questo caso dall'azione del siero antidifterico, ed ha molta analogia con quanto si riscontra in altre forme di avvelenamento, prima che le alterazioni si spingano al punto di determinare modificazioni sulla elevazione della pressione; ma su ciò non è il caso ch'io mi diffonda ulteriormente.

*
* *

Ho già accennato come per lo studio del ricambio abbia diviso le mie osservazioni in tre periodi; d'aver in questo tempo seguìto attentamente la valutazione giornaliera dell'azoto e dei cloruri introdotti coi singoli alimenti e di quanto veniva eliminato colle orine e colle feci.

Il giorno 11 mattina, prima di cominciare a tener conto degli alimenti introdotti, feci somministrare al ragazzo 5 gr. di carbone vegetale. Da quel momento valutai tutto l'azoto ed i cloruri introdotti e quelli eliminati colle orine; al comparire del carbone nelle feci cominciai a valutare l'azoto ed i cloruri eliminati con queste.

Lo stesso ordine di ricerche seguii nei successivi periodi.

Per determinare i cloruri degli alimenti mi servii del metodo di Mohr dosandolo sulle ceneri che ottenevo da una data percentuale delle singole varietà di sostanze ingeste.

La quantità dell'azoto dei cibi venne desunta in base alle cifre esposte nelle tabelle del König, controllate già ripetutamente nella clinica del prof. Forlanini in occasione di altri lavori sul ricambio eseguiti da lui o dai suoi allievi.

Per i cloruri delle orine mi servii del metodo Bohland Pflüger modificato dal Riva-Rocci (1).

Il cloruro delle feci venne dosato pure sulle ceneri servendomi del metodo di Mohr.

Per l'azoto delle feci mi servii del metodo azotometrico Kyéldahl.

L'azoto totale delle orine, e l'azoto dell'urea, lo valutai col metodo dell'ipobromito a caldo servendomi dell'apparecchio ultimamente proposto dal Riva-Rocci.

Nello specchietto n. I io ho riportato tutte le cifre che riguardano queste osservazioni sul ricambio e da esse risulta che:

Tenendo il ragazzo ad una dieta fissa costante, durante il periodo preparatorio (giorni 11-12-13 giugno) nel quale si lasciò l'individuo a sè senza alcun trattamento speciale, vennero introdotti 36,27 di azoto, 17,83 di cloruri, e ne vennero eliminati solo 32,93 di azoto, 17,37 di cloruri. Per cui in questo periodo, l'individuo era in guadagno di 3,34 di azoto e 0,46 di cloruri.

Col giorno 14 cominciò il secondo periodo di osservazioni che durò pure 3 giorni (14-15-16 giugno).

In questo periodo mi ero prefisso di provare se l'iniezione di una dose di 33 cmc. di siero normale di cavallo sterilizzato frazionatamente col calore come il siero antidifterico, potesse modificare il ricambio. Premetto che le iniezioni vennero sempre fatte nel cellulare sottocutaneo al dorso e sempre alla stessa ora della giornata, tanto quelle di siero normale, quanto quelle di siero antidifterico.

La sera del giorno 14, verso le 18, iniettai 15 cmc. di siero normale

---

(1) Si versano in una buretta graduata 10 cm. di orina; si aggiungono 2-3 goccie di fenolftaleina; si alcalinizza con una soluzione di barite al 30 0[0 fino ad avere una decisa alcalinizzazione, fin quando cioè il contenuto diventa di un color rosso deciso; quindi si lascia cadere goccia a goccia una soluzione di acido solforico al 1-500 fino ad avere un color rosa pallido. Una metà di questo liquido filtrato lo si sottopone all'esame col metodo Mohr.

di cavallo sterilizzato a 50°-55°, tre-quattro ore per cinque giorni consecutivi. Il giorno 15 iniettai altri 18 cmc. dello stesso siero. Il giorno 16 lasciai l'individuo in riposo per sorvegliare se si manifestasse alle volte un'azione tardiva del siero normale, e per evitare di confonderla con quella del siero antidifterico esperimentato successivamente. Le iniezioni non provocarono nessuna reazione nè locale nè generale.

In questo periodo vennero introdotti 40,34 ed eliminati 38,99 di azoto, 18,79 di cloruri ed eliminati 21,62.

Si osservò quindi solo un guadagno di 1,35 di azoto ed i cloruri segnavano una perdita di 2,83 su una quantità introdotta pressochè uguale a quella del primo periodo, nel quale invece si era verificato un guadagno.

Osservando poi lo specchietto, si vede chiaramente che la perdita dei cloruri nei due giorni in cui vennero fatte le iniezioni è stata più rilevante che non nel 3° giorno in cui il ragazzo venne lasciato in riposo.

Col giorno 17 cominciai il terzo periodo di osservazione. In tre giorni iniettai 70 cmc. di siero antidifterico e seguendo le stesse norme di esame, trovai oltre ad una perdita molto più ragguardevole di cloruri, una perdita di azoto.

Di 39,48 d'azoto introdotto, ne vennero eliminati 40,25. Invece di 23,88 di cloruri introdotti ne vennero eliminati 29,87. Si ebbe quindi complessivamente una perdita di 0,77 di azoto e di 5,99 di cloruri. Conviene però osservare che nel computo dell'azoto introdotto non venne calcolato quello iniettato sotto forma di siero; onde la perdita constatata è forse da considerarsi soltanto come apparente.

Ultimato questo 3° periodo continuai le osservazioni per altri 4 giorni. Lasciai un giorno di riposo, ed allora, come si vede dallo specchietto, nel ricambio sia dell'azoto che dei cloruri tende a stabilirsi l'equilibrio: fatta una nuova iniezione (35 cmc.) di siero antidifterico il giorno 21 giugno, il giorno 22 si accentua di nuovo la perdita sia dell'azoto che dei cloruri.

Riassumendo ora questi dati relativamente al ricambio, risulterebbe che:

Nel primo periodo, preparatorio, si era verificato un guadagno sia dei composti azotati che dei cloruri.

Nel secondo periodo, in seguito ad iniezioni di siero normale di cavallo, si ebbe una perdita di cloruri ed una diminuzione nel guadagno di azoto.

Nel terzo periodo l'azione del siero antidifterico avrebbe provocato una perdita di azoto ed ancor più ragguardevole di cloruri.

Quest'ultimo fatto venne poi confermato da un ulteriore periodo di osservazione nel quale, come si può rilevare dallo specchietto e dalle cifre giornaliere, risulta evidente la modificazione portata dal siero antidifterico sia sul ricambio dell'azoto che dei cloruri.

SPECCHIETTO n. I.

D. M., ammalato n. 10; uomini. — **Studio del ricambio.**

Periodo	Giorno	Iniezione di	Azoto introdotto	Azoto eliminato				Cloruri introdotti	Cloruri eliminati		
				Azoto delle orine	Azoto dell'urea	Azoto delle feci	Totale azoto		Clor[i] delle orine	Clor[i] delle feci	Totale cloruri
I° Preparatorio	11 luglio 1897	—	11, 07	5, 71	4, 63	—	—	6, 43	4, 23	—	—
	12 " "	—	12, 02	11, 12	10, 40	—	—	4, 56	5, 82	—	—
	13 " "	—	13, 18	12, 80	10, 20	—	—	6, 84	6, 56	—	—
		Complessivamente	36, 27	29, 63	—	3, 30	32, 93	17, 83	16, 61	1, 76	17, 37
II°	14 luglio 1897	Siero cavallo normale 15 cmc.	14, 01	12, 24	11, 07	—	—	6, 33	7, 56	—	—
	15 " "	idem. 18 cmc.	13, 33	13, 32	10, 80	—	—	5, 81	8, 01	—	—
	16 " "	—	13, 00	10, 35	7, 83	—	—	6, 65	5, 40	—	—
		Complessivamente	40, 34	35, 91	—	3, 08	38, 99	18, 79	20, 97	1, 65	21, 62

Periodo I°: + 3, 34 di azoto; + 0, 46 di cloruro

Periodo II°: + 1, 35 di azoto; — 2, 83 di cloruri

Periodo	Giorno	Iniezione di	Azoto intro-dotto	Azoto eliminato				Cloruri intro-dotti	Cloruri eliminati		
				Azoto delle orine	Azoto del-l'urea	Azoto delle feci	Totale azoto		Clor^{i} delle orine	Clor^{i} delle feci	Totale cloruri
III°	17 luglio 1897	Siero antidifterico 18 cmc.	13, 16	11, 41	10, 37	—	—	8, 80	9, 79	—	—
	18 " "	Siero antidifterico 26 cmc.	13, 16	14, 23	11, 24	—	—	7, 12	10, 12	—	—
	19 " "	Siero antidifterico 26 cmc.	13, 16	12, 42	9, 63	—	—	7, 9	8, 82	—	—
		Complessivamente	39, 48	38, 06	—	2, 19	40, 25	23, 88	28, 73	1, 14	29, 87

— 0, 77 di azoto
— 5, 99 di cloruri

Periodo	Giorno	Iniezione di	Azoto intro-dotto	Azoto delle orine	Azoto del-l'urea	Azoto delle feci	Totale azoto	Cloruri intro-dotti	Clor^{i} delle orine	Clor^{i} delle feci	Totale cloruri
"	20 luglio 1897	—	11, 26	10, 72	7, 81	—	—	4, 24	5, 50	—	—
	21 " "	Siero antidifterico 35 cmc.	12, 26	10, 46	7, 61	—	—	7, 98	6, 50	—	—
	22 " "	—	11, 93	13, 44	10, 08	—	—	6, 19	7, 60	—	—
	23 " "	—	12, 26	11, 34	8, 28	—	—	7, 77	10, 44	—	—
		Complessivamente	47, 71	45, 96	—	3, 09	49, 05	26, 18	30, 04	1, 50	31, 54

— 1, 34 di azoto
— 5, 36 di cloruri

*
* *

Delle alterazioni che si possono riscontrare nel sangue per l'azione del siero antidifterico, si sono occupati specialmente il Zagari e Calabrese, il Mya, il Colla e Fornaca e il Cantù col Monti.

I primi, svolgendo quest'argomento, parlano di una diminuita quantità numerica di globuli rossi e di emoglobina tendendo ad ammettere una azione emolitica del siero. Il prof. Mya invece, benchè d'accordo nella constatazione delle alterazioni accennate dal Zagari e Calabrese, nega che il fatto sia riferibile ad una emolisi, non avendo riscontrato in appoggio a tale interpretazione una variazione degli elementi cromatici nelle orine. Egli tenderebbe invece ad ammettere che non si tratta di una diminuzione reale di globuli rossi, ma di una loro maggior diluzione per un richiamo di linfa in circolo dovuto a proprietà linfagoghe del siero antidifterico. Colla e Fornaca hanno studiato sperimentalmente le alterazioni di alcalinità del sangue di animali sottoposti ad iniezioni di forti quantità di siero antidifterico, ed hanno potuto dimostrare un aumento dell'alcalinità del sangue. Cantù e Monti, in una loro nota riassuntiva, accennando ad alterazioni della crasi sanguigna e ad un aumento di alcalinità del sangue simile a quella sperimentalmente dimostrata dal Colla e Fornaca, mettono queste modificazioni della crasi sanguigna in rapporto con un aumento d'alcalinità del contenuto intestinale e di assorbimento di questo contenuto.

L'osservazione è preziosa, e non mancherà certo di aver presto una conferma. Sull'interpretazione però non è possibile un apprezzamento avendo visto solo un cenno nella nota preventiva: a tutta prima si direbbe ardita, se non si avessero buone speranze che gli autori abbiano a spiegare con dimostrazioni ben persuasive il meccanismo e la provenienza di questo aumento d'alcalinità del contenuto intestinale.

Ho accennato a queste ricerche, non per discutere sulle interpretazioni, ma per mettere in evidenza come sia assodato il fatto che per l'azione del siero antidifterico si verifica una diminuzione di globuli rossi e di emoglobina, e come tutti gli autori che hanno fatto questa osservazione tendano a ritenerlo unicamente un fatto transitorio.

Riguardo all'aumento dell'alcalinità, essendo un fatto su cui è completo l'accordo, ho stimato superflua una conferma.

Riguardo alla diminuzione numerica dei globuli rossi e del valore emoglobinico, mi sono preoccupato di vedere se spingendo le iniezioni di siero ad una dose più forte, oltre ad una alterazione transitoria se

ne potessero generare altre analoghe più durature; quale rapporto esse avessero colle alterazioni del ricambio organico e quale interpretazione si potesse logicamente dare ad esse.

Il fatto risulta essenzialmente da due osservazioni seguite su questo individuo. Una precede le iniezioni, l'altra eseguita trascorsi quattro giorni dall'ultima iniezione di siero antidifterico.

L'enumerazione dei globuli rossi, eseguita col Thoma-Zeiss, prima che venissero fatte le iniezioni di siero antidifterico, diede una cifra corrispondente a 4.836.000. L'emometria col Fleischl era 70-72.

Dopo 4 giorni del periodo delle iniezioni, colle quali il nostro ragazzo aveva ricevuto sotto cute complessivamente 105 cmc. di siero antidifterico, il numero dei globuli rossi era ancora ridotto a 4 110.000: l'emometria non oltrepassava il 65-67 del Fleischl.

L'*r* si mantenne quindi pressochè costante.

Questa lunga durata dello stato ipoglobulico e ipoemoglobinico del sangue, deponeva già contro una semplice modificazione della quantità di plasma; se a ciò s'aggiunge i risultati ottenuti dall'esame del bilancio che dimostrano il paziente in perdita di azoto, ma sovratutto di cloruri, si è indotti a ritenere trattarsi veramente di fenomeni di vera anemia da aumento dell'emolisi.

*
* *

A quanto ho fin qui esposto riguardo alla pressione sanguigna, al polso, al ricambio organico, alle alterazioni della crasi sanguigna, devo aggiungere altri disturbi di indole generale, i quali oltre ad essere di conferma agli inconvenienti menzionati dagli altri autori nell'uso pratico della sieroterapia, valgono a dimostrare come nulla sia lecito sperare dalla possibilità enunciata dal Béclère, Courmon et Menard di evitare, col riscaldamento, la maggior parte degli inconvenienti prodotti dal siero.

Per la sterilizzazione frazionata di un siero d'uso terapeutico, non si possono oltrepassare i 55° che a grave rischio di veder assumere dal liquido un aspetto lattiginoso ed una densità sciropposa, che rendono malagevole l'iniezione.

Già da alcuni fatti enumerati in queste ricerche cliniche, alludo ai disturbi relativi al polso ed alla pressione, risulta una differenza nell'azione del siero antidifterico e del siero normale di cui mi sono servito. Ora, siccome furono assoggettati ad uno stesso trattamento, bisogna ammettere, o che originariamente i due sieri fossero dotati di proprietà diverse,

oppure che il siero normale possa aver modificato le sue proprietà tossiche coll'azione del calore analogamente a quanto ammettono Béclère, Menard e Courmon, mentre il siero antidifterico a tale temperatura non si è modificato.

Questo fatto verrà dimostrato più chiaramente dagli esperimenti da me eseguiti sugli animali.

Volendo accennare agli altri disturbi osservati in questo ragazzo, oltre a quelli di cui ho già parlato, devo aggiungere che la temperatura non presentò nessuna variazione dal normale sia nel periodo preparatorio che nel 2° periodo dello studio del ricambio quando vennero iniettati 33 cmc. di siero normale di cavallo in due riprese. Nessuna reazione febbrile si ebbe pure a constatare i giorni 17, 18, 19 (3° periodo di osservazione del ricambio) nei quali vennero iniettati complessivamente 70 cmc. di siero antidifterico.

La temperatura oscillò sempre fra 37°-37°,6 fino al giorno 20 in cui, senza che l'ammalato accennasse a disturbi subiettivi di sorta, salvo ad un leggero malessere, verso le 20, la temperatura salì a 38°,2. In questo giorno sospesi le iniezioni di siero antidifterico.

Il giorno 21 la temperatura tendeva al normale, quindi verso le ore 18, come al solito, iniettai nel cellulare sottocutaneo al dorso 35 cmc. di siero antidifterico, sempre della stessa qualità e della stessa provenienza.

Il giorno 22 non si notò alcuna reazione febbrile, il 23 verso le ore 20 la temperatura raggiunse il 38°,3, il giorno 24 il 38°,8 presentando sempre una remissione mattutina. Così pure il giorno 25, 26, 27 superò il 38°. Col giorno 28 ritornò nei limiti normali.

Da quanto ho esposto, risulta evidente una relazione fra elevazione termica e le iniezioni di siero antidifterico. È d'uopo poi far rilevare, che dopo una dose di 70 cmc. aveva raggiunto solo il 38°,3 ed in meno di 24 ore si poteva ritenere ritornata in limiti normali; raggiunta la dose di 105 cmc. con una nuova iniezione, risalì di nuovo fino a 38°,8, quindi più di un grado dalla temperatura normale e sorpassò il 38° per 5 giorni.

A questa elevazione termica, col giorno 23, si aggiunsero altri disturbi generali che qui accenno brevemente. Il ragazzo accusava senso di forte spossatezza generale, prurito intenso agli arti inferiori ed alle braccia. All'esame obiettivo si rilevò in seguito una eruzione cutanea morbilliforme in tutta la metà inferiore del corpo ed alle braccia.

Il prurito si manifestò la sera del 23 dapprima alle gambe poi alle coscie. La mattina del 24 si notarono qua e là le prime macchie della eruzione cutanea che acquistò il suo massimo di diffusione entro 2 giorni.

Nella notte del 26 accusò dolori articolari al ginocchio destro ed al braccio sinistro. Tali dolori si accentuarono nei giorni successivi e si estesero anche alle articolazioni dell'arto inferiore sinistro e del superiore destro. Oltre al dolore continuo, la sera del 27 si lamentava di un senso di torpore e di indebolimento al braccio sinistro, accusava forte cefalea, insonnia, di quando in quando veniva colto da lipotimie. Allo esame obbiettivo non si riscontrò alcunchè di anormale. Nessuna tumefazione alle articolazioni, nessun disturbo della sensibilità neppure al braccio sinistro dove avvertiva torpore.

I movimenti attivi e passivi degli arti erano dolorosi ma liberi.

Col dinamometro non si riscontrò differenza alcuna fra il braccio sinistro ed il destro.

Il giorno 28 mattina ebbe leggera epistassi.

L'eruzione cutanea mostrò tendenza a diminuire fin dal giorno 26, scomparve completamente il giorno 29, durando quindi nel complesso 6 giorni.

I dolori articolari persistettero violenti fino al 2 luglio, poi si dissiparono rapidamente in 2-3 giorni.

Nello specchietto n. II a pag. 884 mi sono provato di riportare il complesso dei fenomeni fin qui accennati come conseguenza dell'azione del siero antidifterico, essi si riassumono in questi fatti:

1. — Oltre alle alterazioni del ricambio sia dell'azoto che dei clorruri riportate nello specchietto n. I, si trovano alterazioni della crasi sanguigna con diminuzione di globuli rossi e di emoglobina, non come fatto temporaneo, ma che durò nel mio caso più di 4 giorni dopo l'ultima iniezione di siero.

II. — Nessuna modificazione della pressione sanguigna nel senso di verificare una costante elevazione o diminuzione come conseguenza dell'azione del siero antidifterico, ma si notò una irregolarità ed una instabilità singolare, molto simile a quella che si osserva in altre forme d'intossicazione.

III. — Ineguaglianze, aritmie con asistolie ed iposistolie frequenti al polso radiale.

IV. — Elevazione termica superiore ad un grado e che durò per 5 giorni consecutivi. Eruzioni cutanee, artralgie, epistassi, lipotimie, cefalea, malessere, disappetenza.

V. — Nessuna alterazione della quantità giornaliera dell'orina e nessuna traccia di albumina, per cui su questo punto non mi sono diffuso a trattare delle alterazioni menzionate da altri autori come effetto delle iniezioni di siero antidifterico.

Specchietto n. II.

D. M., ammalato n. 10; uomini.

Giorno	Iniezioni di	Ore mattina	Ore sera	Polsi	Temperatura	Pressione media	Quantità orine nelle 24 ore	Disturbi generali in seguito ad iniezioni ed esame del sangue
9 giugno 1897	—	11,20-11,42	—	72	37,3	116	1000	
»	—	—	16,19-16,45	72	37,5	116		
10 »	—	11,30-11,45	—	70	36,8	118	1000	
»	—	—	16-16,25	68	37,6	116		
11 »	—	9,45-10,05	—	66	37,2	108	450	Peso kgr. 34,6
»	—	—	16,30-16,52	70	37,6	108		
12 »	—	10,30-10,54	—	65	37	113	800	
»	—	—	16,30-16,48	62	37,2	113		
13 »	—	9,20-9,40	—	65	37,3	114	800	
»	—	—	16,30-16,54	74	37,5	117		
14 »	—	10-10,20	—	60	37,1	116		Emometria Fleischl = 70,72 Globuli rossi = 4,836,000 Globuli bianchi = 6,400 r = 1,20
»	—	—	15,45-16	71		114		
»	Ore 17 $^1/_2$ = 15 cmc. siero cavallo normale	—	18-18,15	72		120	900	
»	—	—	20,15-20,38	78	37,6	121		
»	—	—	23,45-24,05	68		116		

Segue SPECCHIETTO N. II.

Giorno	Iniezioni di	Ore		Polsi	Temperatura	Pressione media	Quantità orine nelle 24 ore	Disturbi generali in seguito ad iniezioni ed esame del sangue
		mattina	sera					
15 giugno '97	—	9,20-9,40	—	72	37,2	116		
"	—	—	15,30-15,50	81		116		
"	Ore 17 $^1/_2$ = 18 cmc siero cavallo normale	—	17,48-18,03	79	37,6	115	900	
"	—	—	20,15-20,30	83		119		
"	—	—	23,15-23,30	63		112		
16 "	—	10-10,20	—	71	37,3	112	900	Emometria Fleischl = 70 Globuli rossi = 4,790,000 r = 1,20
"	—	—	17,10-17,30	73	37,4	118		
17 "	—	10,40-10,53	—	72	37,1	116		
"	Ore 18 = 16-18 cmc. siero antidifterico	—	17-17,20	70		116		
"	—	—	18,20-18,35	74	37.3	122	1100	
"	—	—	20,30-20,45	75		118		
"	—	—	24-24,20	71		114		
18 "	—	6,30-18,48	—	64	37,6	116		Polso aritmico
"	—	—	17-17,15	68		123	1100	
"	Ore 18 $^1/_4$ = 26 cmc. siero antidifterico	—	20,12-20,33	78	37,5	123		
"	—	—	22,50-23,10	72		120		

Giorno	Iniezioni di	Ore		Polsi	Temperatura	Pressione media	Quantità orine nelle 24 ore	Disturbi generali in seguito ad iniezioni ed esame del sangue
		mattina	sera					
19 giugno '97	—	6,30-6,50	—	74	37,3	121		Aritmia ed ineguaglianza del polso, 1-2 asistolie al minuto
"	—	11,30-11,50	—	78		122		
"	Ore 18 $^1/_2$ = 26 cmc. siero antidifterico	—	18-18,15	77		124	900	
"	—	—	19,40-20,15	97	37,4	125		
"	—	—	23-23,20	95		123		
20 "	—	7-7,18	—	68	37	108		Meno evidenti le alterazioni del polso
"	—	11-12,05	—	67		116	550	
"	—	—	15,30-15,48	86	38	118		
21 "	—	10,30-10,48	—	62	37,3	110		Polso regolare normale
"	—	—	17,15-17,45	70		115		
"	Ore 18 = 35 cmc. siero antidifterico	—	18,20-18,30	72		117	650	
"	—	—	20-20,10	77	37,6	121		
"	—	—	23-23,32	52		108		
"	—	—	23,35-24	59		114		Polso aritmico con frequenti asistolie
22 "	—	7-7,20	—	72	37,6	114		Diminuita l'aritmia del polso
"	—	—	12-12,10	80	37,5	118	800	
"	—	—	16,40-17,05	84		120		

Segue SPECCHIETTO N. II.

Giorno	Iniezioni di	Ore		Polsi	Temperatura	Pressione media	Quantità orine nelle 24 ore	Disturbi generali in seguito ad iniezioni ed esame del sangue
		mattina	sera					
23 giugno '97	—	10-10,25	—	74	37,1	116	900	Prurito e rossore agli arti inferiori ed alle braccia. Spossatezza generale
"	—	—	16-16,15	86	38,3	120		
24 "	—	10,05-10,20	—	75	37,8	115	750	Eruzione cutanea diffusa
"	—	—	17-17,15	88	38,8	118		
25 "	—	11-11,20	—	79	37,6	114	800	Idem
"	—	—	18,10-18,30	83	38,3	119		
26 "	—	10,45-10,58	—	87	37,6	116	1000	Eruzione cutanea e dolori articolari
"	—	—	17-17,18	94	38,7	121		Idem, cefalea, insonnia, lipotimie
27 "	—	11-11,15	—	102	38,5	124	800	Emometria Fleischl = 65,67 Globuli rossi = 4,110,000; $r = 1{,}20$ Peso kgr. 35,6
"	—	—	18	97	38,5	118		
28 "	—	8	—	79	37,4	116	800	Epistassi; diminuzione dell' eruzione cutanea
"	—	—	18	82	37,9	119		
29 "	—	8	—	80	37,2	115	800	Scomparsa l'eruzione, persistono dolori articolari
"	—	—	18	83	37,8	117		
30 "	—	8	—	72	37,3	114		Idem
"	—	—	20	76	37,6	118		

L'esame quotidiano delle orine non presentò nulla degno di nota. Fu sempre di reazione leggermente acida. Il peso specifico oscillò fra gr. 1024-1030. Non presentò mai traccie di albumina, nè variazioni rilevanti della pigmentazione.

*
* *

A conferma di alcuni fatti riscontrati nel D. M. accennerò brevemente quanto ho potuto osservare sul Ch. A. di cui ho riportato la storia clinica.

Ho già detto come per circostanze indipendenti dalla mia volontà, non ho potuto ripetere su questo ragazzo un'osservazione completa come sul D. M.

Era individuo gracile, ed ho dovuto sospendere l'esperimento dopo la prima iniezione di siero antidifterico in causa di disturbi sopravvenuti. Abituato da lungo in clinica ed un po' indocile, mi mise nelle condizioni di non poter tener calcolo delle modificazioni nel ricambio, non attenendosi rigorosamente alla dieta. Ho potuto tuttavia utilizzarlo per le osservazioni sulla pressione, per cui stimo utile riportarne qui quel poco di cui ho potuto tener conto.

Il periodo di osservazione corrisponde (riguardo ai giorni) esattamente a quanto ho riferito riguardo l'altro caso. Venne pure assoggettato dal giorno 11 di giugno ad una dieta fissa. Le iniezioni di siero normale gli vennero fatte come al D. M. il giorno 14 e 15. La prima iniezione di siero antidifterico il giorno 17, seguendo sempre le stesse norme ed usando le stesse quantità accennate.

Benchè lievi infrazioni alla dieta prescritta mi avessero compromesso lo studio del ricambio, era mio intendimento di continuare anche in questo caso fino ad una certa dose le iniezioni di siero antidifterico, per seguire le modificazioni del polso e della pressione; per osservare se si avverassero i disturbi generali accennati a proposito del D. M. Il giorno 17 alle ore 18, come dissi, ebbe la prima iniezione di siero antidifterico, 15 cmc.

Durante la notte si manifestò subito una irrequietudine singolare. La mattina del 18 accusò cefalea, malessere, nausea e disappetenza.

Trattandosi di un individuo compromesso da postumi di pleurite, e molto gracile, stimai prudente sospendere su di esso l'esperimento in corso.

Nel momento in cui venne assoggettato a queste osservazioni era in condizioni relativamente buone. Sempre apiretico, con un polso oscillante fra 63-76, normale; una pressione di 103-105 alla radiale.

Complessivamente ebbe 33 cmc. di siero normale di cavallo e 15 cmc. di siero antidifterico.

L'esame del sangue di questo individuo ha dato un reperto che si

equivaleva sia prima che dopo le iniezioni di siero normale ed antidifterico. Non si ebbe nessuna traccia di eruzione cutanea, nessun dolore articolare. In seguito alla iniezione di siero antidifterico per due giorni consecutivi accusò cefalea e malessere generale, dopo due giorni si notò un'elevazione della temperatura che dalla media normale di 37°,3-37°,6, in alcune ore della giornata salì a 38°,6-38°,7. Questa elevazione termica durò solo due giorni, poi scomparve con tutti gli altri piccoli disturbi accennati.

Da ciò si deve concludere, che se la dose di siero iniettata non fu tale da cagionare alterazioni della crasi sanguigna, eruzioni cutanee ed artralgie, fece però subito risentire la sua azione sulla temperatura.

Di maggior importanza sono i fatti rilevati riguardo al polso ed alla pressione.

A questo proposito la dose di 15 cmc. fu più che sufficiente per dimostrare l'influenza del siero antidifterico di fronte al siero normale.

Come nel D. M. in questo ragazzo la pressione ed il polso erano presi 2 volte al giorno: 3-4 ed anche 5 volte in seguito alle iniezioni di siero, per avere un numero di dati sufficienti ad apprezzare quanto si dovesse al dolore provocato dall'iniezione, quanto all'azione del siero. Come dissi, l'ammalato veniva tenuto a letto tranquillo, isolato da rumori e da emozioni. Le misurazioni si facevano alla radiale.

In seguito alle iniezioni di siero normale il polso non presentò alterazioni rilevanti. Dopo l'iniezione del siero antidifterico fatta alle ore 18 del giorno 17 sera, cominciarono i primi disturbi.

Non aumentò di frequenza, ma già alle 23 si mostrava aritmico ed ineguale.

Il giorno successivo si accentuò l'aritmia e si riscontrarono frequenti iposistolie ed asistolie. Lo stesso si ebbe il giorno 19. Il giorno 20 e 21 tendeva a ritornare normale.

La pressione nei periodi normali ed in seguito alle iniezioni di siero normale, anche dopo una dose di 33 cmc., si mantenne al tasso solito. Oscillò fra un *minimum* di 103, ed un *maximum* di 118.

Nelle singole sedute si manteneva abbastanza regolare con piccole oscillazioni di 2-3 mm.

In seguito all'iniezione di 15 cmc. di siero antidifterico, presentò simultaneamente all'irregolarità del polso oscillazioni forti della pressione, di 7-8 mm. da minuto a minuto ed anche più, mentre non si avverò nè una reale elevazione, nè un abbassamento.

In poche parole, con una dose così esigua di siero antidifterico, si produssero gli stessi disturbi della pressione e del polso che si ebbero nel

D. M., disturbi che assolutamente non si avverarono anche con una dose doppia (33 cmc.) di siero normale.

Questo individuo, forse perchè più gracile e compromesso da residui di pleurite, si mostrò molto più sensibile dell'altro al siero antidifterico, sia riguardo alla elevazione termica, sia riguardo alle alterazioni del polso e della pressione; e ciò m'induce a credere che bisogna essere molto guardinghi nell'interpretare la gravità dei disturbi cagionati da un dato siero, essendo facile incorrere nel pericolo di attribuire all'azione del siero quello che va riferito all'impronta speciale dell'individuo cui si inietta.

Anche in questo caso però, risulta evidente il diverso modo di comportarsi del polso e della pressione sotto l'azione del siero normale e del siero antidifterico.

Da ciò si vede che la sterilizzazione frazionata col calore non modifica nel siero antidifterico quei principii che si possono ritenere la causa di inconvenienti sieroterapici e che i più tendono ad ammettere comuni al siero antidifterico ed al siero normale, mentre li modifica nel siero normale, come vedremo anche in seguito.

Bisogna quindi ritenere che, o la temperatura di 50°-55° alla quale si può sterilizzare il siero antidifterico è insufficiente anche se fatta agire a lungo, oppure che nel siero antidifterico sono contenuti principii più stabili e resistenti al calore che non nel siero normale.

***

Passando ora agli esperimenti sugli animali, come dissi, io ebbi in animo di provare unicamente l'azione che il siero terapeutico esercita sul miocardio, in paragone del siero normale di cavallo:

In una mia nota precedente (1) nella quale ho esposto uno studio sperimentale sull'azione dei tossici batterici sul cuore, ho addotto le ragioni per cui in questo genere di ricerche sia preferibile all'esperimento fatto su animali, quello che si può fare direttamente sul cuore di alcuni batraci o della emys europaea, approfittando della vitalità che conserva per un tempo ragguardevole anche dopo esser stato isolato dall'organismo.

Per queste osservazioni ho seguìto lo stesso metodo che nel mio lavoro precedente, usando tutte quelle precauzioni di tecnica che potessero garantirmi di evitare ogni causa eventuale d'errore cui avrebbe potuto condurre un maltrattamento dell'organo.

---

(1) *Gazzetta Medica di Torino*, 1897.

Conoscendo come i risultati non possano differire, a fine di risparmio di materiale e per maggior facilità di tecnica, rinunciai anche qui all'uso dell'apparecchio di Williams, preferendo lasciar liberamente pulsare i cuori immersi in una data quantità di siero versato in una capsula di porcellana.

Un certo numero di queste osservazioni venne fatta sui cuori di rana, e risale al mese di febbraio 1897; un'altra parte costituisce come una serie di conferma, e venne fatta sul cuore di emys europaea nel mese di giugno, collo stesso siero che ha servito per le osservazioni cliniche. A questo modo si veniva ad avere non solo un controllo ed un confronto fra i risultati ottenuti nel campo sperimentale, ma anche colle osservazioni fatte collo stesso siero sull'uomo.

Nello specchietto n. III ho raggruppato i dati che riguardano le prove atte sui cuori di rana.

Il siero normale di cavallo l'ebbi direttamente dall'ammazzatoio pubblico qui di Torino.

Raccolsi asetticamente una ragguardevole quantità di sangue che sgorgava spontaneo dalle vene di due cavalli appena atterrati, ne lasciai separare il siero, lo versai in tubi sterilizzati e lo sottoposi ad una sterilizzazione frazionata al calore di 50°-55° per 3-4 ore al giorno e per 5-6 giorni consecutivi.

Ho raccolto il siero di due cavalli ed ho sempre tenuto separato l'uno dall'altro, distinguendoli nello specchietto con n. I e n. II, allo scopo di constatare se vi potesse essere una differenza nella loro azione da mettersi in rapporto con proprietà speciali riferibili a caratteri individuali speciali dell'animale da cui provenivano.

Come risulta dalle cifre riportate nello specchietto n. III, sia i cuori immersi nel siero n. I, sia quelli immersi nel siero del cavallo n. II, pulsarono in media da un'ora e mezza ad un'ora e 57', due ore circa.

Trovai un accordo tale nel modo di comportarsi di questi cuori di rana, che poche prove furono più che sufficienti per darmi un concetto della vitalità loro in questo liquido organico. Esse mi confermarono inoltre quanto avevo già dimostrato nel mio lavoro precedente: che la grossezza della rana non ha un rapporto colla maggiore o minor vitalità del cuore. Tosto che furono cessate le contrazioni, provai a lavarli in una soluzione fisiologica di NaCl, ma non ho mai potuto ottenere un cenno di movimento che mi lasciasse supporre che l'attività di questi cuori si fosse spenta per un'azione tossica del siero anzichè per esaurimento dell'organo.

Che questo fosse poi in media il tempo che poteva vivere un cuore di rana immerso in un siero, me lo dimostrarono altre prove fatte con siero

umano preparato allo stesso modo. Nello specchietto n. IV ho riportato i risultati avuti, dai quali si rileva che anche in questo siero la vitalità dei cuori oscillava fra un'ora ed un quarto ed un'ora e mezzo, senza che presentassero la possibilità di riprendere le contrazioni con successive lavature.

Con questi dati mi parve di poter formulare un giusto apprezzamento sui risultati che avrei ottenuto ripetendo esperimenti analoghi con siero antidifterico operando nello stesso giorno, nello stesso ambiente e collo stesso processo.

I varii campioni di siero mi vennero gentilmente favoriti dal Gabinetto batteriologico dell'Ufficio municipale d'igiene qui di Torino ed erano indubbiamente dotati di grande potere immunizzante.

Col n. I, II e III ho classificato i sieri di diversa origine che avevo ricevuto ad epoche diverse.

Dai risultati ottenuti appare evidente che non vi ha differenza alcuna fra l'azione esercitata dai singoli campioni di siero.

La vitalità dei cuori immersi in essi oscillò in media fra un *minimum* di 12 minuti ed un *maximum* di 20 minuti. Quindi il *maximum* della durata delle pulsazioni di questi cuori nel siero antidifterico, non raggiunse neppure la quinta parte della durata media della vitalità di quelli immersi in siero normale di cavallo.

Che ciò fosse riferibile ad una proprietà speciale del siero antidifterico, ho potuto constatarlo colla successiva lavatura di questi cuori. Quando erano ridotti ad una perfetta immobilità, tanto con un passaggio in una soluzione fisiologica di cloruro sodico, quanto in siero normale, ho ottenuto quasi in tutti un riattivamento delle pulsazioni. Una volta iniziate, queste serbavano un ritmo più regolare di quando erano immersi in siero antidifterico, dove le contrazioni, specialmente coll'avvicinarsi del momento in cui s'arrestavano, non sempre si succedevano con ritmo regolare, ma per lo più erano incomplete e stentate.

Tale modo di comportarsi dei cuori di rana immersi nel siero antidifterico, ha molta analogia con quello che ho osservato pei tossici batterici.

Un confronto con quanto si osserva riguardo al siero normale di cavallo, non lascia certo esitare nel concludere: che il siero antidifterico è dotato di fronte al siero normale di cavallo d'una proprietà nociva sul cuore; e questa azione nettamente dimostrabile in via sperimentale, trova conferma nelle osservazioni cliniche.

Se le cognizioni attuali non ci permettono ancora di stabilire per quale meccanismo il siero antidifterico assume queste proprietà, per l'analogia dei fatti clinici e sperimentali, dobbiamo ritenere ch'esse esplicano un'azione tossica sul cuore.

*

SPECCHIETTO N. III.

Esperimenti fatti con cuori di rana esportati ed immersi in **Siero di cavallo normale.**

Giorno dell'esperimento		Peso della rana	Ora dell'atto operativo	Durata del lavoro del cuore dopo la esportazione dall'animale	Numero delle pulsazioni per ogni minuto	Trattamento subito dopo che cessarono le contrazioni spontanee
2 febb. '97	Cavallo n. I	gr. 48	17,08	ore 1,30	—	Cessate le pulsazioni in questi cuori, anche lavati successivamente in soluzioni fisiologiche di Na Cl, non davano più cenno a contrazioni.
	id.	» 45	17,12	» 1,50	—	
	Cavallo n. II	» 56	16,38	» 1,40	—	
	id.	» 53	16,40	» 1,47	—	

SPECCHIETTO N. IV.

Esperimenti fatti con cuori di rana esportati ed immersi in **Siero antidifterico.**

2 febb. '97	Siero n. I	gr. 51	10 —	min. 16-18	—	
	id.	» 50	10,05	» 19-20	—	
	id.	» 43	10,20	» 18-20	—	
	Siero n. II	» 47	10,23	» 14	—	
	id.	» 60	14,20	» 16	—	
	id.	» 53	14,25	» 19	—	
7 » »	Siero n. III	» 50	14,33	» 12-14	—	
	id.	» 50	14,35	» 13-14	—	
	id.	» 54	15,10	» 18-20	—	
	id.	» 39	15,30	» 16-19	—	

SPECCHIETTO N. V.

Esperimenti fatti con cuori di rana esportati ed immersi in **Siero umano.**

6 febb. '97	—	gr. 43	16 —	ore 1,40	—	
	—	» 37	16,10	» 1,55	—	
	—	» 39	16,12	» 1,30	—	
	—	» 36	16,15	» 1,45	—	

Nessun dubbio certo avrebbe potuto sorgere sulle deduzioni cui mi hanno condotto questi esperimenti, il cui valore come già dissi è tanto più considerevole in quanto preceduto da osservazioni cliniche che portavano alle stesse conclusioni.

Tuttavia, questa dimostrazione sperimentale di un fatto la cui importanza, sia dal lato scientifico che pratico, non è certo indifferente, surrogata da una conferma con ulteriori esperimenti su cuori di animali appartenenti ad una specie diversa, mi pareva dovesse togliere qualunque dubbio sulla presente questione.

Gli è perciò che presentandomisi l'opportunità dei mezzi, ho voluto ripetere sui cuori di emys europaea la serie di osservazioni fatte sulle rane.

Alla serie di esperimenti col siero antidifterico ho fatto precedere di nuovo qualche prova con siero normale di cavallo per stabilire entro quali limiti oscillasse la vitalità del cuore di questi animali immersi in un siero normale raccolto e sterilizzato col metodo comunemente usato pel siero antidifterico.

Il siero era di recente preparazione e proveniva da un cavallo sanissimo salassato alla Regia Scuola Veterinaria.

Nello specchietto n. VI sono raccolti i dati ottenuti, dai quali risulta: che nelle condizioni di ambiente e di stagione in cui operavo, (dato che queste potessero influire sull'esperimento), la vitalità dei cuori di Emys europaea in siero normale oscillava fra le due ore e mezza e le 2 ore + 40 minuti.

Il numero delle pulsazioni, da 48-50 al minuto nel momento dell'atto operativo, decresceva gradatamente fino a 10-12 al minuto dopo 2 ore, serbando però sempre un certo ritmo ed un rapporto fra l'intensità delle contrazioni e la frequenza loro. Ripetuti tentativi di far riprendere mediante lavature le contrazioni di questi cuori una volta spenta la vitalità, sortirono un esito negativo.

Altri cuori che esportati con egual cura vennero immersi nel siero antidifterico anzichè nel siero di cavallo normale, cessarono di dare ogni indizio di vitalità dopo 13, ed al *maximum* dopo 18 minuti, vale a dire, esplicavano appena una decima parte della vitalità di cui erano capaci in siero normale.

Il numero delle contrazioni oscillante fra 46 - 50 al minuto appena dopo l'atto operativo, trascorsi 8 - 9 minuti si riduceva a 10 - 11 con una certa irregolarità di ritmo e spesso incomplete. Se appena cessate le pulsazioni si lavava il cuore in soluzione fisiologica di cloruro sodico od in siero normale, si ripigliava nella sua funzione per pulsare presso a poco quanto un cuore normale, in siero normale. Solo che si indu-

giasse per 3 - 4 minuti, o non si ripigliava più, oppure dava semplicemente qualche conato di contrazione incompleta ed indecisa.

Se si lasciava decorrere un tempo maggiore dalla morte, si manteneva sempre perfettamente immobile e rigido.

Ho insistito su questa osservazione, basandosi su di essa la dimostrazione della perfetta analogia tra l'influenza esercitata sul cuore dal siero antidifterico con quella esercitata da altri tossici; fatto il quale esprimerebbe un'azione inibitrice delle contrazioni cardiache prima che avvengano lesioni dell'organo tali, da renderne incompatibile la funzione.

Nel corso di queste osservazioni sperimentali ho avuto poi occasione di constatare diversi fatti che, sebbene di secondaria importanza, pure credo utile di menzionare.

I cuori morti per esaurimento (se immersi in siero normale od in un liquido indifferente), cessavano di pulsare in diastole, quelli che subivano l'azione del siero antidifterico, troncavano le loro pulsazioni in sistole più o meno completa, ma sempre in sistole.

Facendo passare successivamente diversi cuori in una data quantità di siero antidifterico, si osserva un'attenuazione delle sue proprietà inibitrici.

Il 3° ed il 4° cuore che si immerge a seconda della quantità del liquido che si usa per l'esperimento, può pulsare anche il doppio del primo. Si verifica cioè un esaurimento nelle proprietà inibitrici del siero sulle contrazioni cardiache che, come ho dimostrato, si debbono ritenere di natura tossica.

Se si immerge in siero antidifterico un cuore che abbia già pulsato per un certo tempo in siero normale, non muore più rapidamente di un altro. Esso conserva la sua vitalità come se avesse subìta l'azione del siero antidifterico direttamente appena staccato dall'animale.

Il lavoro precedente non modifica in modo sensibile la sua resistenza all'azione del tossico.

Nel trasportare poi un cuore dal siero normale al siero antidifterico e viceversa, ho notato, che nel passaggio del siero antidifterico nel siero normale non si osservano al momento variazioni nè di intensità, nè di frequenza, mentre passando un cuore dal siero normale nel siero antidifterico si osserva come un periodo di eccitazione di questo cuore, il quale per alcuni momenti si contrae con maggior evidenza che non nel siero normale. Questa eccitazione però è fugace e non può far sorgere il dubbio che la morte dei cuori sottoposti all'azione del siero antidifterico avvenga per un più rapido esaurimento, poichè allora non riescirebbe più possibile il far ripigliare le pulsazioni una volta che si sono arrestate.

SPECCHIETTO N. VI.

Esperimenti fatti su cuori di emys europaea esportati ed immersi in **Siero di cavallo normale sterile.**

Giorno dell' esperimento	Peso della tartaruga	Ora dell'atto operativo	Ora della morte del cuore	Durata del lavoro del cuore	Numero delle pulsazioni per minuto	*Osservazioni*
20 luglio '97	gr. 274	10,5	12,43	ore 2,30	ore 10 = 49 » 10,12 = 24 » 10,27 = 20 » 10,50 = 18 » 12,25 = 12	
	» 282	10	12,40	» 2,30	—	
	» 280	10,15	—	» 2,40	» 10,17 = 48 » 10,30 = 32 » 10,48 = 23 » 11,45 = 14 » 12,35 = 11	
27 » »	» 268	16,10	18,17	» 2,27	—	
	» 884	16,20	18,55	» 2,35	—	

SPECCHIETTO VII.

Esperimenti fatti su cuori di emys europaea esportati ed immersi in **Siero antidifterico.**

20 luglio '97	gr. 270	10,10	10,23	min. 12-13	ore 10,11 = 54 » 10,18 = 10-11	
	» 278	10,42	10,59	» 16-18	» 10,43 = 46 » 10,47 = 14 » 10,50 = 10-11	
	» 280	12,35	13	» 25-27	» 12,45 = 11	
27 » »	» 275	15,20	15,37	» 17	—	
	» 288	15,32	15,46	» 14	—	

*
* *

Le deduzioni che io credo di poter trarre da quanto sono venuto esponendo, riguardo all'azione dannosa secondaria all' applicazione del siero antidifterico, sono le seguenti.

Se non si può escludere in modo assoluto che una parte dei disturbi posterioterapici sia da riferirsi al fatto di essere un siero eterogeneo e fra questi si possono annoverare gli aumenti termici, le eruzioni cutanee, dolori articolari, ecc., quantunque nel mio caso si siano manifestati evidenti solo dopo il siero antidifterico e un'altra parte invece di queste azioni sono evidentemente da imputar al siero curativo come tale; pare che fra queste le più importanti sieno quelle azioni che si spiegano sul cuore e sul sangue. Le mie esperienze, concordi sull'uomo e sugli animali, dimostrerebbero un'azione tossica indubbia, capace di diminuire la forza del miocardio e di alterare la crasi sanguigna nel senso di condurre a stati anemici.

Se le dosi comunemente usate nella terapia della difterite non sono tali da produrre nell'individuo sano dei disturbi di rilievo, resta a domandarsi, se non siano bastevoli ad esercitare un' azione tossica importante nell' organismo compromesso dal processo infettivo in corso; se l'uso di dosi elevate di sieri curativi possa sempre ritenersi scevra di pericoli.